

CXCL9-CXCR3 axisを介したマクロファージの炎症制御は根尖性歯周炎の進行を抑制する

著者	長谷川 達也
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	11301甲第19798号
URL	http://hdl.handle.net/10097/00133192

論文内容要旨

学 籍 番 号 B7DD1028 氏 名 長谷川 達也

根尖性歯周炎（AP）は、細菌感染が生じた根管と宿主免疫系との間の相互作用によって引き起こされる急性または慢性の炎症性疾患である。根管系の解剖学的な複雑さゆえ、本疾患に対する治療の予知性は初回治療及び再治療の成功率は各々90%及び70%以下に留まっている。加えて、循環器疾患、自己免疫疾患、内分泌疾患等の全身疾患を有するケースでは、標準治療が奏功しない治療抵抗性による難治症例となり、未だ根本的な治療法が確立されていないアンメットメディカルニーズとしての取り組みが必要となっている。そこで本研究はAPマウスモデルを用いて根尖周囲組織で起こる局所炎症反応の病因・病態を明らかにし、抗炎症療法を基盤とする新規治療戦略を検討した。

網羅的遺伝子解析を行った結果、AP形成には炎症性サイトカインに加えて多くのケモカインが関わっている事が確認された。中でもCXCL9の発現量の増加と同分子がMac2陽性マクロファージと共局在していることが確認された。さらに、APマウスモデルにCXCR3拮抗薬を投与してCXCL9の効果を阻害した結果、根尖病変の体積を有意に減少させ、さらに破骨細胞形成に関わるIL-1 β 、IL-6、およびTNF α の発現量を低下させた。マウス腹腔マクロファージを用いた遊走能試験の結果、CXCL9およびLPSで処理することで走化性活性を刺激し、また破骨細胞形成性サイトカインであるIL-1 β 、IL-6に加え、組織破壊に関わるマトリックスメタロプロテアーゼ2（MMP2）の発現を誘導した。これらの結果から、根尖周囲組織の破壊には、CXCL9-CXCR3 axisを介したマクロファージの遊走と活性化機構が重要な役割を果たしていることが示された。

本研究成果によりCXCL9がAPの病因に関与するマクロファージの機能を調節していることが示された。またCXCL9の活性阻害で病変の進行を抑制することから、歯内療法におけるAPを制御する抗炎症療法開発の重要性が示された。